

Pankreascancer kan metastasera tidigt

TUMÖRBIOLOGI TYCKS VIKTIGARE ÄN TUMÖRSTORLEK

Pankreascancer diagnostiseras ofta sent, och prognosen är generellt dystert. Femårsöverlevnad har rapporterats i nivån 5-6 procent, och sk långtidsöverlevare visar sig vid eftergranskning ofta ha haft en annan (prognostiskt något bättre) diagnos, t ex distal gallgångscancer, papillcancer etc.

Endast ca 10 procent eller strax däröver av det totala antalet patienter med pankreascancer behandlas med radikalt syftande kirurgi, där man nu med adjuvant kemoterapi når en medianöverlevnad på 22-24 månader.

För patienter med från början palliativ sjukdom och cellgiftsbehandling har det under senare år kommit några nya behandlingsalternativ med något förbättrade resultat, men till priset av tuff behandling, ibland svåra associerade biverkningar och höga kostnader. De stora genombröten saknas fortfarande.

Den traditionella synen är att sjukdomen uppkommer sekventiellt genom ackumulering av genetiska förändringar (KRAS, CDKN2A, TP53 och SMAD4) över loppet av år eller till och med decennier [1].

Nya data visar emellertid att pankreas-



Roland Andersson, professor, överläkare, kirurgiska kliniken, Skånes universitetssjukhus, Lund; Lunds universitet
● roland.andersson@med.lu.se

cancer inte alltid är en långsam och stegvis process. I Nature presenterades förra året nya molekylärbio-logiska rön kring utveckling av pankreascancer [2]. Avancerad DNA-analys och nya bioinformatiska verktyg visar att de genetiska förändringar som bidrar till pankreascancer kan uppkomma ganska plötsligt. En enda omvälvande cellulär händelse, benämnd kromotripsis, kan orsaka massiva kromosomala deletioner och translokationer tidigt i cancerförloppet. Kromosombrott och felaktiga reparationer kan bidra till malign transformation, och cellen kan få egenskaper som gör att den tidigt blir invasiv och kan metastasera.

Dessa data antyder därmed att vissa pankreastumörer inte utvecklas genom de »klassiska« förstadierna, dvs pankreatisk intraepitelial neoplasi.

I en populationsbaserad kohortstudie med 58 728 patienter diagnostiserade med pankreascancer under 1988-2013 studerade vi associationen mellan tumörstorlek, spridningsbenägenhet och överlevnad [3].

Femårsöverlevnaden för hela gruppen var 5,4 procent. Pankreascancer sprider sig emellertid ofta mycket tidigt. Andelen fjärrmetastaser för de allra minsta tumörerna ($\leq 0,5$ cm) var redan så hög som 30,6 procent. Tumörstorlek i sig var associerad till överlevnad men då i gruppen med sjukdom begränsad till pankreas (enbart ungefär 10 procent av alla, dvs patienter med potentiellt kirurgiskt resekel sjukdom).

Bäst prognos hade alltså patienter med små tumörer begränsade till pankreas (resekel sjukdom).

Totalt sett blir emellertid bedömningen att tumörbiologi förefaller överväga den exakta tumörstorleken i sig vad gäller prognosen i hela populationen patienter med pankreascancer och därmed är det som primärt styr sjukdomsförlopp och utfall.

Dessa data har viktiga konsekvenser för prognostik och behandling av pankreascancer. Tumörbiologin förefaller därför sannolikt viktigare än tumörstorleken i sig. Hur ska

»... även små tumörer har hög metastaseringskapacitet ...«

vi definiera »tidig pankreascancer«? Finns markörer av relevans för screening av riskgrupper för pankreascancer?

Pankreascancer bör ses som en systemisk men heterogen sjukdom där även små tumörer har hög metastaseringskapacitet, och vissa patienter har ett snabbt och aggressivt förlopp. Alla patienter bör förmodligen framgent erhålla systemisk onkologisk och framför allt riktad behandling, även patienter med potentiellt kirurgiskt resekel sjukdom.

Bättre differentieringsverktyg behövs, inte minst avseende biomarkörer i såväl pankreascancervävnad som blod. Kraven på dessa biomarkörer/biomarkörpaneler är att de även ger prognostisk information och rent av styr terapival.

Ökad kunskap om pankreascancerens tumörbiologi generellt är nödvändig för att kunna predicera prognos och rikta behandling för bättre respons och utfall vid denna annars dystra cancersjukdom, som inom något år tros vara den näst vanligaste orsaken till död i cancer, från i dag den fjärde vanligaste.

Individualiserad och precisionsinriktad behandling har absolut sin plats vid pankreascancer. ○

● Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Roland Andersson driver tillsammans med Lunds universitet utvecklingsarbete kring biomarkörer vid cancer (Reccan Diagnostics).

Citera som: Läkartidningen. 2017;114:ELEY

REFERENSER

1. Yachida S, Jones S, Bozic I, et al. Distant metastasis occurs late during the genetic evolution of pancreatic cancer. *Nature*. 2010;467:1114-7.
2. Notta F, Chan-Seng M, Lemire M, et al. A renewed model of pancreatic cancer evolution based on genomic rearrangement patterns. *Nature*. 2016;538:378-82.
3. Ansari D, Bauden M, Bergström S, et al. Relationship between tumour size and outcome in pancreatic ductal adenocarcinoma. *Br J Surg*. 2017;104:600-7.

HUVUDBUDSKAP

- Pankreascancer är fortfarande associerad med dystert prognos och är en av de svåraste cancerdiagnoserna vad avser diagnostik, behandling och överlevnad.
- Inga större genombrott har gjorts vad gäller diagnostik och behandlingsutfall; betydligt mer resurser behöver läggas på forskning.
- Pankreascancer är en betydligt mer komplicerad sjukdom än vi trott, ofta med tidig spridningsbenägenhet. Den ska betraktas som potentiellt systemisk redan vid liten tumörstorlek.
- Ett betydande arbete kring biomarkörer/biomarkörpaneler för bättre och differentierad diagnostik (serum och cancervävnad) behövs för bättre information om prognos, prediktion, terapival, respons och utfall.

SUMMARY

Metastatic ability occurs already early on in pancreatic cancer

Pancreatic cancers are associated with poor survival and only some 10 per cent are resectable, but even in this subgroup recurrence is very frequent. The traditional view of sequential development of pancreatic cancer has been challenged by novel molecular biological findings, where the tumor quite rapidly might turn metastatic. In about 60 000 patients with diagnosed pancreatic cancer the association between tumor size, metastatic spread and survival was analyzed. Even the smallest tumors (<0.5 cm) had remote metastases in more than 30 per cent. Tumor biology seems more important than size per se as regards disease course and outcome and thus also sets new demands on how to define an early pancreatic cancer. The data require novel types of biomarkers/panels in serum and cancer tissue in order to take tumor biology into consideration to achieve improved personalized and more effective management of pancreatic cancer patients.